

賛育会病院倫理審査申請書

2020 年 3 月 18 日提出

賛育会病院倫理委員会委員長 様

所 属 小児科

職 名 医師

申請者 小松 充孝



以下の医療行為・研究を行いたいと思いますので審査の申請を行います。

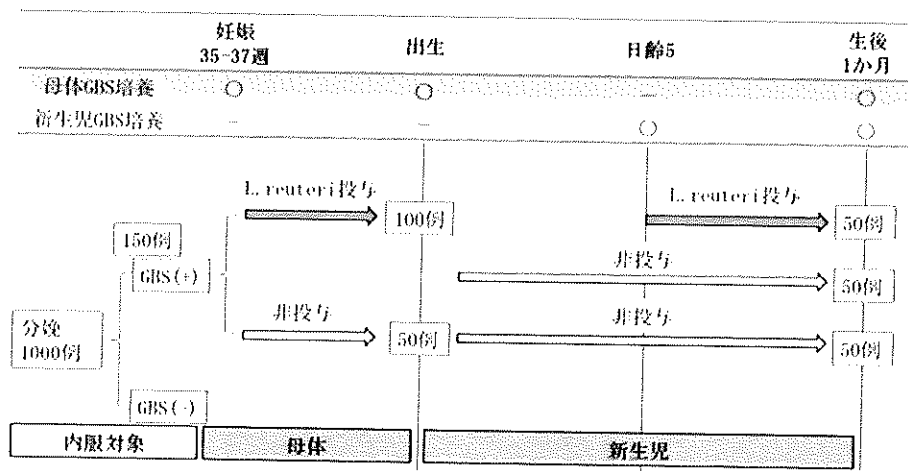
*受付番号 **169**

1. 審査課題名	Probiotics の B 群連鎖球菌の母子間における伝播予防効果の検討
2. 責任者名	小松 充孝
3. 分担者名	順天堂大学小児科・思春期科 笠井 悠里葉 (大学院生)、久田 研 (准教授)
4. 概要	B 群連鎖球菌(Group B Streptococci ; GBS)は成人女性の約 1・3 割が泌尿生殖器に保菌しているが、新生児においては早発型、遅発型侵襲性 GBS 感染症を引き起こす。早発型感染症は分娩時の予防的な抗菌薬投与により減少傾向にあるが、遅発型敗血症の減少には効果は認めておらず新生児の GBS 伝播防止は課題である。近年 Probiotics による母体の GBS 保菌率の低下について報告が散見されており、Probiotics を母体・新生児に投与することで GBS の垂直伝播の予防可能性を検討する。
5. 目的・意義	①研究の学術的背景 B 群連鎖球菌(Group B Streptococci ; GBS)は Lancefield B 群に属するグラム陽性球菌である。成人女性の約 1・3 割が泌尿生殖器に保菌する。新生児では、新生児期から早期乳児期にかけて侵襲性 GBS 感染症を発症し、生後 6 日以内に発症する早発型感染(Early Onset Disease ; EOD)と生後 7 日以降 89 日までに発症する遅発型感染(Late Onset Disease ; LOD)とに大別される。EOD は産道を伝って GBS が新生児に伝播する産道感染が主体であり、LOD は産道感染ならびに GBS を保菌している保育者からの水平伝播による感染も考えられている。

	EOD の死亡率は 10%以上と高く、20%程度が予後不良(死亡・後遺症残存)のため、本邦では GBS 保菌者もしくは GBS 保菌がハイリスクの分娩では予防的な抗菌薬投与(intrapartum antibiotic prophylaxis ; IAP)が推奨されている。現在本邦の発症率は 2011 年から 2015 年の大規模調査では EOD は 0.09/1,000 出生、LOD は 0.12/1,000 出生と他国と比較しても低値である (Infection.2017;45:449-458.)。しかし IAP が推奨通りに遵守されていない場合があることや培養の偽陰性などから EOD の完全な予防はされておらず、LOD に関しては IAP を導入後も発症率に変化はないとされる。以上から現在のガイドラインでは侵襲性 GBS 感染症を現状以下の発症率にすることは非常に困難である。また、GBS においても薬剤感受性の低下が指摘されており、2016 年の米国疾病予防管理センターの報告ではクラリスロマイシンやクリンダマイシンの耐性率はそれぞれ 42%、54%と高値であり、抗菌薬以外の予防方法の開発が望まれる。 近年周産期における Probiotics の有用性が指摘されている。Probiotics として用いられる Lactobacillus 属は膣の常在菌であり、細菌性膣炎の改善に寄与する報告がある (New Microbiol. 2013;36:229-38.)。特に Lactobacillus reuteri は特異的な効果として、広域抗菌物質であるロイテリンを産生する (Antimicrob Agents Chemother.1988;32:1854-8.)。早産・極低出生体重児で L. reuteri の内服により NICU 入院期間で LOD の発症率が減少したといおう既報もある (Arch Dis Child Fetal Neonatal.2014;99:F110-F115.)。 以上から母体および新生児の L. reuteri 投与が GBS 保菌率を減少させさらに新生児への垂直伝播を減少させ侵襲性 GBS 感染症を減少できる可能性を考えた。
6. 対 象 ・ 期 間 ・ 方 法	妊娠 35 週から 37 週の直腸膣培養で GBS が陽性となった妊婦を介入群と偽薬群に分け、介入群に Lactobacillus reuteri を分娩時まで内服させる。介入群母体から出生した新生児を介入群と偽薬群に分け、介入群新生児に退院時から生後 1 か月まで L. reuteri を内服させ、分娩時の母体直腸膣培養、日齢 4 の新生児便培養、生後 1 か月時点での母体直腸膣培養と新生児便培養で GBS の保菌率、母子の GBS 遺伝子型を確認し、L. reuteri による GBS 垂直伝播の予防効果を確認する。 1)妊娠母体・新生児の GBS 保菌率を明らかにする。 ①妊婦健診時(在胎 35-37 週)の膣直腸培養による GBS の検出 ②新生児(日齢 5、1 か月健診)での便培養による GBS の検出

- 2)母体から新生児への GBS の垂直伝播率を明らかにする。
 上記母体由来 GBS 株と新生児由来 GBS 株の分子疫学的解析(血清型、MLST)によりクローンを評価
- 3)母体に対する Probiotics の投与により、母体から新生児への GBS の垂直伝播に対する予防効果を明らかにする。
- ①GBS 陽性妊婦を無作為に 2 群(プラセボ群と Probiotics 群)に分ける。
 ②プラセボ群に賦形剤、Probiotics 群には *Lactobacillus reuteri* を 1 日 1 回、1 か月健診終了まで投与する。
 ③Probiotics 群母体より出生した新生児を無作為に 2 群(プラセボ群とプロバイオティクス群)に分ける。
 ③母体は出生直前、出産 1 か月後(1 か月健診)に膣直腸培養による GBS 検査
 ④新生児は日齢 5、1 か月での便培養による GBS 検出
 ⑤プロバイオティクス群/プラセボ群における GBS 伝播率の比較検討

スケジュール



7. 倫理的課題

本研究では、ヘルシンキ宣言に従い、可能な限り母体・新生児に対して負担のない採取法を選択し、順天堂大学医学部倫理委員会および各調査施設の審査承認を受けたのちに実施する。

対象者に対しては、研究に関する趣旨説明文書を配布し、研究の目的、方法、調査内容などについて十分なインフォームドコンセントを行う。また、調査は匿名で行い個人情報厳重に保護されること、研究への参加は自由意志に基づき不参加によっても何ら不利益は生じないことを説明し、同意を得たのち研究に参加して頂く。

個人情報の取り扱いに関しては被験者の秘密保持に十分配慮する。研究は

	匿名で行い、同意書や素データ類は研究代表者のみが管理し、本研究の目的以外に、得られた被験者のデータは使用しない。 本研究中に万一有害事象が発生したと判断される場合は、速やかに適切な対処を行い、常に安全対策に注意をしていく。
8. その他 (当院窓口責任者) *外部からの依頼の場合	小松 充孝